

Urologe

<https://doi.org/10.1007/s00120-022-01840-5>

Angenommen: 13. April 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

DGU  URO EVIDENCE



Intravesikale Gabe von Gemcitabin zur Behandlung des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Annabel Spek

Urologische Klinik, LMU Klinikum München, Campus Großhadern, München, Deutschland

Originalpublikation

Han MA, Maisch P, Jung JH et al (2021) Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6(6).

Übersetzung

Hintergrund. Es bleibt unklar, ob Menschen mit nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom (NMIBC) von der intravesikalen Gabe von Gemcitabin, verglichen mit anderen Wirkstoffen, nach transurethraler Resektion eines Blasentumors in primärem oder rezidiviertem Zustand profitieren. Dies ist eine Aktualisierung eines erstmalig 2012 publizierten Cochrane Reviews. Seitdem sind einige weitere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) publiziert worden, weshalb diese Aktualisierung relevant wurde.

Ziele. Ziel des Reviews war es, die vergleichende Effektivität und Toxizität der intravesikalen Instillation von Gemcitabin bei NMIBC zu bewerten.

Suchmethodik. Wir führten eine umfassende Literatursuche in der Cochrane Library, MEDLINE, Embase, vier andere Datenbanken, Studienregistern und Kongressberichten durch, die bis zum 11. September 2020 veröffentlicht wurden, ohne Einschränkungen in der Sprache oder dem Publikationsstatus.

Auswahlkriterien. Wir schlossen RCT ein, in denen die Teilnehmenden intravesikal Gemcitabin zur Behandlung

eines primären oder rezidivierten NMIBC erhielten.

Datensammlung und Datenanalyse.

Zwei Review-Autoren bewerteten unabhängig voneinander die eingeschlossenen Studien und extrahierten Daten für die primären Endpunkte Zeit bis zum Rezidiv, Zeit bis zum Progress, Grad III- bis V-Nebenwirkungen, ermittelt mit den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0) und für die sekundären Endpunkte Zeit bis zum Tod durch das Blasenkarzinom, Zeit bis zum Tod durch jegliche Ursache, Grad I- oder II-Nebenwirkungen, ermittelt mit den CTCAE v5.0, krankheitsspezifische Lebensqualität.

Wir führten statistische Analysen unter Anwendung eines Random-effekts-Modells durch und bewerteten die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit GRADE.

Hauptergebnisse. Wir schlossen 7 Studien mit 1222 Teilnehmenden mit NMIBC in fünf Vergleichen ein. Der Schwerpunkt dieses Abstracts liegt auf den Ergebnissen der primären Endpunkte für die drei häufigsten klinisch relevanten Vergleiche.

1. Gemcitabin vs. Kochsalzlösung: basierend auf einem Follow-up von 2 bis 4 Jahren reduziert Gemcitabin, verglichen mit Kochsalzlösung, möglicherweise das Rezidivrisiko im Zeitverlauf (39% vs. 47% Rezidivrate, Hazard Ratio [HR] 0,77; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,54–1,09, Studien $n = 2$, Teilnehmende $n = 734$; $I = 49\%$; Evidenz von niedriger Vertrauenswür-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

digkeit), jedoch schloss das KI auch die Möglichkeit keines Effekts ein.

Gemcitabin bewirkt, verglichen mit Kochsalz, möglicherweise lediglich einen geringen oder keinen Unterschied im Progressionsrisiko im Zeitverlauf (4,6 % vs. 4,8 % Progressionsrate, HR 0,96; 95 %-KI 0,19–4,71, Studien $n = 2$, Teilnehmende $n = 654$; $I = 53$ %; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Gemcitabin bewirkt, verglichen mit Kochsalz, möglicherweise lediglich einen geringen oder kleinen Unterschied im Auftreten von CTCAE-Grad-III- bis -V-Nebenwirkungen (5,9 % vs. 4,7 % Nebenwirkungsrate, Risikoquote [RR] 1,26; 95 %-KI 0,58–2,75, Studien $n = 2$, Teilnehmende $n = 668$; $I = 24$ %; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit).

2. Gemcitabin vs. Mitomycin: basierend auf einem Follow-up von 3 Jahren (Studien $n = 1$, Teilnehmende $n = 109$) reduziert Gemcitabin, verglichen mit Mitomycin, möglicherweise das Rezidivrisiko im Zeitverlauf (17 % vs. 40 % Rezidivrate, HR 0,36; 95 %-KI 0,19–0,69, Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Gemcitabin reduziert, verglichen mit Mitomycin, möglicherweise das Progressionsrisiko im Zeitverlauf (11 % vs. 18 % Progressionsrate, HR 0,57; 95 %-KI 0,32–1,01; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit), jedoch schloss das KI auch die Möglichkeit keines Effekts ein.

Wir sind sehr unsicher bezüglich des Effekts von Gemcitabin, verglichen mit Mitomycin, auf das Auftreten von CTCAE-Grad-III- bis -V-Nebenwirkungen (RR 0,51; 95 %-KI 0,13–1,93; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Die Analyse basierte nur auf rezidivierten NMIBC.

3. Gemcitabin vs. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) bei rezidiviertem (BCG-Versager-) Hochrisiko-NMIBC: basierend auf einem Follow-up von 6 bis 22 Monaten (Studien $n = 1$, Teilnehmende $n = 80$) reduziert Gemcitabin, verglichen mit BCG, möglicherweise das Rezidivrisiko (41 % vs. 97 % Rezidivrate, HR 0,15; 95 %-KI 0,09–0,26;

Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit) und den Progress im Zeitverlauf (16 % vs. 33 % Progressionsrate, HR 0,45; 95 %-KI 0,27–0,76; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Wir sind unsicher bezüglich des Effekts von Gemcitabin, verglichen mit BCG, auf das Auftreten CTCAE-Grad-III- bis -V-Nebenwirkungen (RR 1,00; 95 %-KI 0,21–4,66; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Darüber hinaus liefert der Review Informationen über den Vergleich von Gemcitabin vs. BCG und Gemcitabin vs. BCG in der Dritteldosis.

Schlussfolgerung der Autoren. Basierend auf den Ergebnissen dieses Reviews hat Gemcitabin, verglichen mit Mitomycin, möglicherweise einen vorteilhafteren Effekt auf das Wiederauftreten und das progressionsfreie Überleben, jedoch sind wir sehr unsicher bezüglich der Unterschiede im Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen. Dasselbe gilt für den Vergleich von Gemcitabin mit BCG bei Patienten mit Hochrisikoerkrankung, bei denen die Behandlung mit BCG zuvor versagt hat. Die zugrunde liegende niedrige bis sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz deutet darauf hin, dass unser Vertrauen in diese Ergebnisse sehr begrenzt ist; der wahre Effekt unterscheidet sich möglicherweise substantiell von den dargestellten Ergebnissen; aus diesem Grund besteht ein Bedarf an hochwertigeren Studien.

Kommentar

Im Jahr 2018 stand das Urothelkarzinom der Harnblase auf Platz 10 der häufigsten Krebserkrankungen weltweit mit einer Inzidenz von knapp 550.000 und 200.000 krebspezifischen Todesfällen [1]. In den USA werden für das Jahr 2020 über 81.000 neue Fälle erwartet mit knapp 18.000 Todesfällen [2]. In Deutschland sind im Jahr 2019 knapp 6000 Menschen an einem Blasenkarzinom gestorben [3]. Neben dem Rauchen, der familiären Belastung und dem männlichem Geschlecht sind auch vorherige Bestrahlungen des Beckens sowie berufliche und umweltbedingte Exposition und chronische Infektionen Risikofaktoren für die Entstehung eines Bla-

senkarzinoms [4]. Zum Zeitpunkt der Diagnose, die häufig aufgrund einer schmerzlosen Makrohämaturie gestellt wird, haben 75 % der Betroffenen einen nicht muskelinvasiven Harnblasentumor, die anderen 25 % weisen entweder einen muskelinvasiven oder bereits metastasierten Befund auf. Bei jedem neu diagnostizierten nicht-muskelinvasiven Blasenentumor steht zu Beginn die transurethrale Resektion des Tumors (TUR) mit Erfassung der Muscularis propria. Nach der initialen Entfernung zeigen Studien, dass innerhalb der ersten 5 Jahre 50–70 % der Tumoren rezidivieren und 10–30 % von ihnen progredient – sowohl im Stadium als auch im Grad – sein werden [5]. Ein hohes Tumorstadium, hohes Grading, ein großer Tumordurchmesser, multifokale Lokalisationen sowie histologische Varianten, lymphovaskuläre Ausbreitung und das begleitende Auftreten eines Carcinoma in situ (CIS) sind Faktoren, die sowohl die Rezidiv- als auch die Progressionsrate deutlich erhöhen [6].

Um der hohen Rezidivrate des Blasenkarzinoms entgegenzuwirken, werden Medikamente mit antitumoröser Eigenschaft für eine kurze Zeit in die Blase instilliert. Man hofft, so die evtl. nach der TUR verbliebenen Tumorzellen zu erfassen und zu beseitigen, um die Rezidiv- und Progressionsrate hin zu einem invasiveren Stadium zu senken [7]. Daher hat die intravesikale Therapie nach der initialen Entfernung des Tumors einen hohen Stellenwert und wird häufig durchgeführt. Über einen sterilen Blasenkateter werden die Substanzen in die Blase instilliert und sollten dort etwa 1,5–2 h verbleiben; am häufigsten werden hierzu BCG, Mitomycin, Epirubicin oder Gemcitabin genutzt.

In dieser Übersichtsarbeit wird die Wirksamkeit von Gemcitabin mit anderen geläufigen Substanzen verglichen. In Deutschland kommt am häufigsten BCG zum Einsatz sowohl für die Induktions- als auch die Erhaltungstherapie. Gemcitabin wird in den deutschen Leitlinien aktuell nur empfohlen nach Versagen einer BCG-Induktionstherapie, wenn die Zystektomie abgelehnt wird oder nicht durchführbar ist [8]. Inzwischen gibt es jedoch auch in Deutschland einen BCG-Mangel, da zum einen weltweit zu wenig für den stark gestiegenen Bedarf produziert wird und zum anderen die Züchtung eines

Mykobakterienstamms anspruchsvoll ist und über 3 Monate dauert. Daher müssen wir uns in der kommenden Zeit auch mit Alternativen zu BCG auseinandersetzen.

Gemcitabin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Antimetabolite, dessen Wirkung darauf beruht, dass das Pyrimidin-Analogon Gemcitabintriphosphat anstatt des menschlichen Nukleosids Cytidin in die DNA eingebaut wird. Dadurch wird die DNA-Synthese unterbrochen und es kommt zur Apoptose [9]. Gemcitabin zeigte in Studien mit Zellkulturen sowie auch aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften mit einer hohen Fettlöslichkeit und hoher Plasmaclearance mit Minimierung des systemischen Effekts, dass der Einsatz als intravesikale Substanz im Management des NMIBC sinnvoll sein kann [9–12].

Vor Veröffentlichung dieser systematischen Übersichtsarbeit gab es bereits ein von der Cochrane-Gesellschaft veröffentlichtes Review aus dem Jahre 2012 [13], welches jedoch nicht den Qualitätskriterien und Ansprüchen eines heutigen Cochrane Reviews genügt und eine Arbeit aus dem Jahre 2018 [14], welche jedoch inhärente Einschränkungen in der Methodik und Durchführung aufweist. Es wurden seit 2012 einige weitere randomisierte Studien zu diesem Thema veröffentlicht, daher ist dieses hier vorliegende Review als ein Update der 2012 erschienenen Arbeit von Jones et al. zu werten.

Die Autoren schlussfolgern nach Auswertung ihrer Ergebnisse, dass die Gabe von Gemcitabin das Risiko eines Rezidivs beim primären und auch wiederkehrenden NMIBC im Vergleich zur Instillation von Kochsalzlösung oder Mitomycin reduzieren kann – jedoch mit dem Hinweis auf die niedrige bis sehr niedrige Evidenz der eingeschlossenen Daten.

Verglichen mit Kochsalz hat die Instillation von Gemcitabin keine höhergradigen Nebenwirkungen in Studien gezeigt. Gegenüber BCG zeigte sich Gemcitabin bezüglich der Rezidivrate unterlegen, konnte jedoch einen Vorteil im Rezidiv- und Progressionsrisiko in der Konstellation von Patienten mit einem erneuten Rezidiv nach BCG zeigen im Vergleich zur Re-Challenge mit BCG. Aufgrund weniger Daten und mangelnder Evidenzqualität kann praktisch keine Aussage gemacht werden über

die Effektivität von Gemcitabin gegenüber der Dritteldosis von BCG.

Die Autoren geben selbst an, dass die eingeschlossenen Studien unter folgenden einschränkenden Gesichtspunkten betrachtet werden müssen: Die Ergebnisse des Reviews basieren auf einer eingeschränkten Evidenzqualität der 7 heterogenen Studien, von denen alle in Europa (4 davon in Italien) und der USA durchgeführt wurden und keine alle im Review aufgearbeiteten Vergleiche aufführt. Ebenso ist die Aussagekraft eingeschränkt, da sich die vorliegende Publikation ausschließlich auf das NMIBC konzentriert, in 2 der eingeschlossenen Studien jedoch zu einem kleinen Teil auch muskelinvasive Patienten eingeschlossen wurden, welche aus der Analyse nicht herausnehmbar waren. Um den Effekt der intravesikalen Therapie bestmöglich einschätzen zu können, ist ein standardisiertes Schema sowie eine identische Dosis und ähnliche Instillationszeit von Nöten; die eingeschlossenen Studien benutzten jedoch allesamt unterschiedliche Instillationsschemata und differente Dosen. Es war den Autoren nicht möglich, das Langzeitergebnis von Gemcitabin im Vergleich zu den anderen Substanzen ausreichend gut zu bewerten, da in einigen Studien die Nachbeobachtungszeit lediglich 3 Monate betrug. Im Hinblick auf das Verzerrungspotential („bias“) der eingeschlossenen Studien bewerteten die Autoren das Gesamtrisiko als unklar. Einige Studien legen Durchführung- („performance bias“) und Informationsverzerrungen („detection bias“) nahe und bei anderen zeigten sich andere Verzerrungen, wie z.B. verschiedene Therapiepläne und unterschiedliche Kriterien bei Patienteneinschluss. Die Evidenz der Studien im Hinblick auf die gewählten Endpunkte wurde aufgrund der Studienlimitationen und der weiten Konfidenzintervalle, welche zu ungenauen Ergebnissen führen, als niedrig bis sehr niedrig eingestuft. Zudem basieren einige Ergebnisse auf nur einer einzigen Studie mit wenigen Teilnehmern.

Es gibt in der Literatur lediglich 2 weitere Übersichtsarbeiten, die Gemcitabin mit BCG [14] und Mitomycin [15] vergleichen. Beim Vergleich mit BCG wurden 5 Studien mit insgesamt 365 Patienten ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten einen jeweils glei-

chen Effekt auf Rezidiv und Progression der Erkrankung bei gleicher Nebenwirkungsrate. Jedoch wurde hierbei die klinische Heterogenität der Studien (RCT und andere Studienarten wurden eingeschlossen) nicht berücksichtigt, kein vorheriges Studienprotokoll registriert und keine Biasbeurteilungen angegeben. Das andere Review von Li et al. hat dieselben Limitationen im Studiendesign und ist aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien auch nur eingeschränkt aussagekräftig, kommt jedoch zu dem Schluss, dass die Gabe von Gemcitabin in Hinblick auf die Rezidivrate im Vergleich mit Mitomycin besser sei. 2020 sind 2 weitere Reviews veröffentlicht worden, die ausschließlich Patienten nach BCG-Versagen einschlossen. Auch hier wurden alle Studiendesigns eingeschlossen, jedoch keine weiteren RCT außer denen, die auch im Cochrane Review bereits berücksichtigt wurden.

Insgesamt ist die vorliegende systematische Übersichtsarbeit auf einem aktuellen Stand mit Studieneinschluss bis September 2020 und ihr hoher methodischer Anspruch u. a. mit Bewertung der Evidenz mithilfe von GRADE und dem Fokus auf ein klinisch relevantes Ergebnis unterscheidet diese von allen anderen Arbeiten.

Für die Zukunft werden mehr adäquat gepowerte Studien von hoher wissenschaftlicher Qualität gefordert, die Gemcitabin mit anderen intravesikalen Substanzen vergleicht, v. a. auch der Gabe der geringeren BCG-Dosis, die die NCCN Guideline aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit des BCG bereits in ausgewählten Fällen empfiehlt [16]. Ebenso wichtig sind Informationen über verschiedene Subgruppen in Anlehnung an das individuelle Risikoprofil, die patientenbezogene Lebensqualität und Langzeitergebnisse, die aktuell bisher in Studien nur unzureichend abgebildet sind. Gerade im Hinblick auf die Verknappung der BCG-Verfügbarkeit sollten in Zukunft auch Studien konzipiert werden, die Gemcitabin mit anderen neuen intravesikalen Substanzen vergleichen.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Annabel Spek
 Urologische Klinik, LMU Klinikum München,
 Campus Großhadern
 Marchioninistr. 15, 81377 München,
 Deutschland
 annabel.spek@med.uni-muenchen.de
 uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Spek gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394–424
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2020) Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 70(1):7–30
3. E. V. GPDZFKUDGDEKID. Krebs in Deutschland für 2017/2018 2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf. Zugegriffen: 05.04.2022. (Available from: jsessionid=E34853713A20F791A9E42C706F06EBA4.internet122?__blob=publicationFile)
4. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC (2017) Bladder cancer: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 96(8):507–514
5. Lamm D, Persad R, Brausi M, Buckley R, Witjes JA, Palou J et al (2014) Defining progression in nonmuscle invasive bladder cancer: it is time for a new, standard definition. *J Urol* 191(1):20–27
6. Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W et al (2016) Bladder cancer. *Lancet* 388(10061):2796–2810
7. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J et al (2019) European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ) – 2019 update. *Eur Urol* 76(5):639–657
8. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF (Hrsg) (2016) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1. Leitlinienprogramm Onkologie

9. Laufer M, Ramalingam S, Schoenberg MP, Haisfield-Wolf ME, Zuhowski EG, Trueheart IN et al (2003) Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 21(4):697–703
10. Kilani RT, Tamimi Y, Karmali S, Mackey J, Hanel EG, Wong KK et al (2002) Selective cytotoxicity of gemcitabine in bladder cancer cell lines. *Anticancer Drugs* 13(6):557–566
11. Sternberg CN, Calabrò F (2000) Chemotherapy and management of bladder tumours. *BJU Int* 85(5):599–610
12. Sternberg CN (2000) Gemcitabine in bladder cancer. *Semin Oncol* 27(1 Suppl 2):31–39
13. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M (2012) Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009294.pub2>
14. Ye Z, Chen J, Hong Y, Xin W, Yang S, Rao Y (2018) The efficacy and safety of intravesical gemcitabine vs Bacille Calmette-Guérin for adjuvant treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 11:4641–4649
15. Li R, Li Y, Song J, Gao K, Chen K, Yang X et al (2020) Intravesical gemcitabine versus mitomycin for non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *BMC Urol* 20(1):97
16. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK et al (2020) Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 18(3):329–354

1. Stockler MR, Martin AJ, Davis ID, et al. Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP. *J Clin Oncol*. 2022 Mar 10;40(8):837–846. doi: 10.1200/JCO.21.00941.

Fazit: Enzalutamide was associated with worsening of self-reported fatigue, cognitive function, and physical function, but not overall health and quality of life. Enzalutamide was associated with improved deterioration-free survival for overall health and quality of life, physical function, and cognitive function because delays in disease progression outweighed early deteriorations in these aspects of health-related quality of life.

— Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary
 — Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
 — Ist das neu?: ■■■■■□

2. Briggs LG, Reitblat C, Bain PA, et al. Prehabilitation Exercise Before Urologic Cancer Surgery: A Systematic and Interdisciplinary Review. *Eur Urol*. 2022 Feb;81(2):157–167. doi: 10.1016/j.eururo.2021.05.015

Fazit: In this report, we looked at the effectiveness and quality of prehabilitation exercise programs before urologic cancer surgery. We found that these programs effectively improve presurgical fitness, but may benefit from the use of structured methodology and outcome assessment to understand their potential to improve surgical outcomes.

— Schwerpunkt: Surgery - Urology
 — Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
 — Ist das neu?: ■■■■■□□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)